FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1967 1968

N° 11

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

THUDOT Jean-Pierre

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 1er Juillet 1939, à St-Maur (Val de Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 1968

SUR L'EFFET HYPOLIPÉMIANT DE PERFUSIONS RÉPÉTÉES DE DEXTRANE.

Président : Mr. A. LEMAIRE, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1967

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1967 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

THUDOT Jean-Pierre

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 1er Juillet 1939, à St-Maur (Val de Marne)

Présentée et soutenue publiquement le

SUR L'EFFET HYPOLIPÉMIANT DE PERFUSIONS RÉPÉTÉES DE DEXTRANE.

Président : Mr. A. LEMAIRE, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/lA41538115_0045

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR : ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR : ..... Jean COSSET

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	POLONOVSKI (J.)
- -	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)

MM.

Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- -	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- -	KUSS (R.)
- -	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétric.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b)- Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)

MM.

Bactériologie ..... BARBIER (P.)
Biochimie médicale ..... DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F.)
Parasitologie ..... LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale ..... LOEPER (J.)
Physiologie ..... (DEJOURS (P.)
(SCHERRER (J.)
Physique médicale ..... (KELLERSHOHN (L.)
(GOUGEROT (L.)
(ROUCAYROL (J.-Cl.)
(TUBIANA (M.
Radiologie médicale ..... FISCHGOLD (H.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique ..... DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais) ..... SOULIE (P.)
- - (Boucicaut) ..... LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
(- ..... BAUMANN (J.)
(Cochin ..... LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
(Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
(Salpêtrière ..... SICARD (A.)
(Tenon ..... OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) ..... MERLE D'AUBIGNE (R.)
- - - (Foch) ..... PADOVANI (P.)
- - - (Beaujon) ..... CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) ..... FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec) ..... MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis) ..... DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)

MM.

Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..... LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) ..... HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..... DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) ..... TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..... DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... CASTAIGNE (P.)

Cliniques médicales
(Bicêtre ..... DEPARIS (M.)
(Broussais ..... MILLIEZ (P.)
(Cochin ..... N...
(Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
(Pitié ..... DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine ..... CONTE (M.)
(Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine ..... BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker) ..... HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)

Cliniques obstétricales
(Baudelocque ..... LACOMME (M.)
(Saint-Antoine ..... MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... OFFRET (G.)
- - (Cochin) ..... BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)

MM.

Clinique de pédiatrie (Trousseau) ..... MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..... THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière) ..... SEZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière) ..... CERNEA (P.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal) ..... GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) ..... JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P.)
- - (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin) ..... DOMART (A.)
- - (Lariboisière) ..... BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié) ..... RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) ..... WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicale (Broussais) ..... POILLEUX (F.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Hématologie ..... (ANDRE (R.)
(BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie ..... GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..... BASTIN (R.)
(AZERAD (E.)
(BOUR (H.)
(CAROLI (J.)
(DREYFUS (B.)
(GROSSIORD (A.)
Médecine ..... (LAMBLING (A.)
(LAUNAY (Cl.)
(PAYET (M.)

MM.

Médecine	(PERRAULT (M.) (SIGUIER (F.) (WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	(POLONOVSKI (Cl.) (ROYER (P.)
Pneumo-phtisiologie	(KREIS (B.) (MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	(CARTIER (P.) (GONNARD (P.) (NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	(COURSAGET (J.) (GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

MM.

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV.- PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiolog.	SCHWARTZ (D.)

MM

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (O.), Dr. SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MA FEMME.

A MA SOEUR.

A MON MAÎTRE,

Monsieur A. LEMAIRE,

Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale,

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qui m'a fait l'honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

A MON MAÎTRE,

le Professeur Agrégé E. HOUSSET,

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qui m'a orienté vers cette thèse et m'a guidé dans sa réalisation.

A Madame J.P. ETIENNE

Assistante de Biologie
à l'Hôpital Saint-Antoine.

A Monsieur J. COTTET

Chef de Laboratoire
à l'Hôpital Saint-Antoine.

Au Docteur VERGOZ.

Qui m'ont très aimablement
conseillé.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat : Phtisiologie

Professeur A. LEMAIRE
Professeur HAMBURGER
Professeur A. MEYER

Docteur SIMON,

Chirurgien de l'Hôpital
de Montfermeil.

Docteur BLATRIX,

Médecin du Centre Hospitalier
intercommunal de Créteil.

SUR L'EFFET HYPOLIPÉMIANT

DE PERFUSIONS RÉPÉTÉES DE DEXTRANE

****

S O M M A I R E

I- INTRODUCTION.

II- HISTORIQUE.

III- PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES.
INDICATIONS DES DEXTRANES DE POIDS MOLECULAIRE 75.000 et 40.000.

- Le Dextrane de poids moléculaire 75.000.
- Le Dextrane de poids moléculaire 40.000.

IV- LES EFFETS BIOLOGIQUES SECONDAIRES.

- Action sur l'hémostase.

. Effets sur les facteurs vasculaires.

. Effets sur les facteurs endothélio-plaquettaires.

Temps de saignement.
Numération des plaquettes.
Rétraction du caillot.

. Etude globale de la coagulation.

Temps de coagulation.
Temps de Howell.
Thromboélastogramme.

. Différents facteurs de la coagulation :

Thromboplastine formation.
Thrombinoformation.
Fibrinoformation.
Fibrinolyse.

- Effets sur les autres constantes biologiques.

Vitesse de sédimentation.
Ionogramme.
Les lipides sanguins.

- Discussion.

V- RESULTATS PERSONNELS.

- Effets des Dextranes in vivo sur l'hémostase.

. Etude des plaquettes et de la rétraction du caillot.

. Etude du complexe prothrombique plasmatique.

Temps de Quick.
Prothrombine.
Proconvertine Facteur Stuart.
Accélérine.

. Etude de la prothrombine restant dans le sérum 4 heures après le prélèvement.

. Etude de la consommation de prothrombine (étudiée par la différence des taux plasmatique et sérique).

. Etude du temps de Howell.

. Etude du thrombodynamogramme.

Etude de "r".
Etude de "am".

. Etude du dosage du fibrinogène.

. Etude du facteur stabilisant de la fibrine.

. Etude de la fibrinolyse.

- Effets des Dextranes in vivo sur différents tests explorant la fonction hépatique.

. Etude des transaminases.

Transaminases glutamiques pyruviques (S.G.P.T.).

Transaminases oxalo-acétiques (S.G.O.T.).

. Etudes des phosphatases.

Les phosphatases alcalines.
Les phosphatases acides.

. Etude de l'électrophorèse.

La sérum albumine.

Les globulines :

Les alpha 1 globulines
Les alpha 2 globulines
Les béta globulines
Les gamma globulines.

. Etude de l'immuno-électrophorèse.

. Etude des tests de floculation.

- Effets des Dextranes in vivo sur différents tests.

VI- CONCLUSION.

VII- BIBLIOGRAPHIE.

I N T R O D u C T I O N

La thérapeutique intraveineuse a pris une telle extension qu'il est possible de fournir à l'individu par cette voie tous les composants organiques : électrolytes, hydrates de carbone, acides aminés, lipides, vitamines...

Lors des pertes de sang et de plasma, après brûlures, fractures, hémorragies, et dans toute forme de choc prononcé, le rétablissement du volume sanguin est une nécessité vitale.

Les transfusions sanguines constituent certainement la meilleure thérapeutique, mais on est limité dans leur emploi par les difficultés de conservation et par les risques d'incompatibilité. Si le rétablissement urgent de la masse sanguine est nécessaire chez un malade non groupé, les perfusions peuvent être remplacées par des perfusions de plasma. Pourtant l'inconvénient du plasma réside dans la transmission, rare il est vrai, de l'hépatite virale.

Quant aux solutions salées ou glucosées hypertoniques, elles constituent un traitement efficace mais transitoire du choc, car elles ne restituent pas la masse sanguine.

Ce sont ces inconvénients dans l'utilisation du sang, du plasma et des solutions hypertoniques qui ont amené les recherches sur les substituts du plasma, puis leur extension.

Parmi ces substituts du plasma, les Dextranes

tiennent la première place. Les autres solutions macromoléculaires telles que les solutions de gélatine, de gomme arabique, de polyvinylpyrrolidone ne sont plus employées.

Les Dextranes sont obtenus par action enzymatique de la bactérie "Leuconostoc mésentéroïde" en milieu glucosé. C'est un des nombreux exemples de polysaccharides bactériens. Leurs propriétés biologiques et physico-chimiques dépendent de leur poids moléculaire, de la répartition de ce poids moléculaire et de la structure microscopique des molécules.

C'est ainsi que les Dextranes sont classés suivant leur poids moléculaire :

- Dextrane de poids moléculaire très élevé (plus de 150.000) ou British Dextran. Il a l'inconvénient de provoquer des hémorragies.

- Dextrane de poids moléculaire moyen (environ 75.000), spécialisé sous le nom de Dextran.

- Dextrane de bas poids moléculaire (environ 40.000) - (Low Molecular Weight Dextran). Spécialisé sous le nom de Rhéomacrodex.

C'est avec ces deux derniers Dextranes que cette étude a été faite. Elle a porté plus particulièrement sur les constituants lipidiques du sang. Dans le même temps l'hémostase a été explorée. On s'est attaché aussi à vérifier que le traitement n'avait pas d'incidences sur d'autres fonctions. L'intérêt de l'étude de l'hémostase a résidé dans le fait que nos expériences ont été de longue durée. En effet, les facteurs de la coagulation ont été souvent explorés sous Dextrane, mais celui-ci était administré pendant une courte durée.

Si l'action des Dextranes sur le taux du fibrinogène et des différents facteurs de la coagulation a fait l'objet de nombreux travaux, par contre l'ac-

tion sur les constituants lipidiques du sang ne semble pas, sauf erreur bibliographique de notre part, avoir été étudiée quantitativement chez l'homme.

H I S T O R I Q U E

Le premier substitut du plasma fut utilisé par LUDWIG en 1863. Il perfusa des cochons d'inde avec des solutions de gomme arabique à 3 %.

En 1869, SCHEIBLER décrit le premier Dextrane.

Mais ce n'est qu'au cours de la première guerre mondiale que des solutions macromoléculaires furent utilisées chez l'homme. Ces solutions à base de gomme arabique, de gélatine, de polyvinylpyrrolidone furent administrées à plusieurs milliers de blessés.

Il n'y eut pas de nouveau substitut du plasma jusqu'en 1942, année où INGELMANN montra qu'une bactérie avait polymérisé le glucose de betteraves à sucre en une solution colloïdale. Cette solution colloïdale était connue des chimistes depuis un siècle. PASTEUR avait insisté sur sa fabrication par les microorganismes. Pourtant, ce fut INGELMANN qui y reconnut les propriétés physico-chimiques qui pouvaient en faire un substitut du plasma. Collaborant avec GRONWALL, il prépara des solutions de poids moléculaire uniforme et compatible avec un usage humain ; c'était le Dextran que ces auteurs suédois présentèrent au Congrès de l'Association Chirurgicale Suédoise en 1943.

Depuis 1943, les études sur les Dextranes se sont succédé non seulement en Suède, mais dans de nombreux autres pays.

La première expérimentation clinique du Dextran fut réalisée par THORSEN en 1944.

Depuis plus de 20 ans, les Dextranes ont été employés dans le monde.

Le problème a résidé dans le choix du poids moléculaire des solutions et il fallait trouver la bonne mesure entre deux extrêmes :

- Si les solutions sont faites de trés grosses molécules, elles sont trop visqueuses et peuvent entraîner des lésions tissulaires. Par contre, si elles sont trop petites, elles peuvent passer rapidement à travers la membrane capillaire et, comme les électrolytes et le glucose, ont un effet très temporaire.

C'est ainsi que la grosseur des molécules a été ramenée à celle des molécules des protéines du sérum sanguin (GRONWALL et INGELMANN) (15). Selon leur provenance, les Dextranes ont eu des poids moléculaires variables mais répondant à ces limites précédemment envisagées.

On a employé, pour augmenter le volume plasmatique, divers Dextranes :

- Un Dextrane répondant aux normes américaines, c'est-à-dire ayant un poids moléculaire d'environ 75.000 et dont 10 % au maximum a un poids moléculaire ne dépassant pas 200.000.

- Un Dextrane qui, selon les spécifications suédoises, a un poids moléculaire d'environ 40.000 et dont une fraction de 10 % au maximum ne dépasse pas 75.000.

- Un Dextrane qui, selon la pharmacopée anglaise, a un poids moléculaire moyen de 150.000 à 175.000.

Ceci a créé un certain malentendu au sujet de la valeur clinique des Dextranes, d'autant plus que dans un grand nombre de publications on ne donne pas d'indications précises sur la solution utilisée.

Employés à grande échelle, les Dextranes ont fait l'objet de nombreuses études. On s'est, en particulier, attaché à découvrir s'ils donnaient lieu à des réactions secondaires.

Leurs indications ont été de plus en plus nombreuses. Visant d'abord à lutter contre le choc, ils ont été ensuite utilisés pour combattre le sludge et ses conséquences. Ils trouvent ainsi une place de choix dans le traitement de multiples troubles.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES. INDICATIONS DES DEXTRANES DE POIDS MOLECULAIRE 75.000 ET 40.000.

Les indications de ces deux produits dérivent de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Le Dextrane de haut poids moléculaire (75.000) est retenu par le filtre rénal, son élimination est lente, elle dure de 4 à 6 jours. L'augmentation du volume plasmatique, qui résulte de l'administration de ce Dextrane, est ainsi relativement prolongée. C'est pourquoi il est utilisé principalement comme substitut du plasma (8).

Le Dextrane de faible poids moléculaire (40.000) augmente le volume plasmatique pendant une durée relativement brève (2 h.30 à 3 h.). Mais il possède un effet anti-sludge (9).

Le sludge est un état d'agrégation des globules rouges qui entraîne une véritable fragmentation du flux sanguin. C'est au niveau des capillaires, des veinules et des artérioles qu'il apparaît avec la plus grande fréquence. Le sludge apparaît au cours des états pathologiques tels que : les thromboses vasculaires, les agressions de l'organisme, les foyers inflammatoires et nécrotiques, les chocs, les altérations physiques des globules rouges.

Ses conséquences sont de deux ordres :

- Hémodynamiques : Les agrégats bloquant le

passage des globules rouges entraînent leur accumulation dans les capillaires et par ce fait une anémie dans les autres territoires sanguins. Il y a, au niveau du réseau capillaire, une diminution du flux sanguin, une augmentation de la viscosité sanguine et une stase génératrice de thromboses.

- Métaboliques : Il y a hypoxie tissulaire par ralentissement de la micro-circulation. Cette hypoxie plus ou moins marquée est à l'origine d'une acidose métabolique. L'intérêt considérable du Dextrane 40.000 est d'être capable de lutter contre ce sludge. Il réduit la stase sanguine en accélérant la circulation capillaire et en dispersant les agrégats d'hématies qui constituent le sludge, d'où une meilleure oxygénation des tissus.

De ces propriétés découlent les indications de ces deux produits.

LE DEXTRANE DE POIDS MOLECULAIRE 75.000

Ce substitut du plasma sanguin ne peut prétendre à remplacer le sang total, mais du fait de ses propriétés colloïdo-osmotiques, il rétablit et maintient le volume de la masse sanguine.

Il augmente :

- la résorption des liquides de l'espace extra-vasculaire,

- la rétention liquidienne dans les vaisseaux.

Il en résulte un accroissement du volume plasmatique et une diminution de l'oedème tissulaire. Cette augmentation de la masse sanguine circulante a été évaluée par J. GOSSET à 70 % en moyenne du volume du produit injecté, 3 heures après son injection (8).

Le Dextrane de poids moléculaire 75.000 sera donc employé au cours :

Des états de choc :

. Choc opératoire, où il peut être employé en tant que traitement prophylactique s'il est commencé au cours de l'intervention.

. Brûlures graves : La méthode de ROSENQUIST (8) associe 1/2 litre de sang à chaque litre 1/2 de Dextrane 75.000.

. Hémorragies, écrasements et traumatismes graves, où le Dextrane 75.000 sera employé parallèlement aux transfusions.

Le traitement du choc reste l'indication majeure du Dextrane 75.000. A côté de celle-ci existent des indications médicales basées sur ses propriétés colloïdo-osmotiques.

. Les oedèmes rénaux : La cause de ces oedèmes réside essentiellement dans une diminution de la pression colloïdo-osmotique du sang avec hypoprotéinémie. Chez les grands oedémateux, l'administration de Dextrane 75.000 a entraîné une nette augmentation de la diurèse.

. Toxémie gravidique : La nette diminution du taux de sérum-albumine, la modification générale de la perméabilité capillaire, la diminution de la diurèse, entraînent l'apparition d'oedèmes des membres inférieurs et même, dans les cas graves, un oedème cérébral provoquant la dramatique crise d'éclampsie. A partir de ces constatations, l'emploi du plasma concentré a été préconisé. Il peut être remplacé par le Dextrane 75.000.

. Coma diabétique : Le malade dans le coma souffre en gén d'une grosse perte de liquide et de chlorure de sodium. Le Dextrane 75.000 renferme

du chlorure de sodium (9 g/l.) et augmente la masse plasmatique ; il est donc indiqué pour apporter des sels et une réhydratation.

• Toxicose intestinale du nourrisson : Le Dextrane 75.000 permet de lutter contre le collapsus généralisé qui se développe très rapidement dans cette maladie.

LE DEXTRANE DE POIDS MOLECULAIRE 40.000

L'action biologique majeure du Dextrane 40.000 est l'accélération de la circulation capillaire avec dispersion des agrégats d'hématies (effet "anti-sludge").

Trois propriétés particulières peuvent, par ailleurs, être soulignées :

- Son action temporaire d'inflation du volume plasmatique.

- Sa grande facilité d'emploi due à sa rapide excrétion rénale empêchant toute accumulation.

- Son activité minime sur les mécanismes de la coagulation.

Ainsi le Dextrane 40.000 sera employé lors :

Des états de choc :

Bien que son action volumétrique soit plus faible que celle du Dextrane 75.000, elle est complétée par son effet anti-sludge : les hématies séquestrées sont restituées à la circulation générale. C'est ainsi qu'il sera employé au cours des :

• Chocs hémorragiques, où il est fondamental de réparer les pertes sanguines, mais parallèlement d'améliorer la micro-circulation. LEPLEY D. (28) et ses collaborateurs ont montré qu'en prévenant l'agrégation des cellules sanguines et en augmentant

le volume sanguin, le Dextrane 40.000 permet d'empêcher l'acidose métabolique par hypoxie tissulaire.

. Brûlures graves : Utilisé pour son action sur la circulation périphérique et sur la diurèse, il ne dispense évidemment pas de la rééquilibration hydro-électrolytique.

. Syndromes d'écrasement.

. Réanimation post-opératoire : Dans le but d'améliorer le fonctionnement circulatoire.

. Chocs toxiques : Au cours des états tels que les pancréatites, les péritonites, les iléus paralytiques où un syndrome de choc avec acidose s'associe aux signes inflammatoires du foyer péritonéal.

Son action anti-sludge commande plus particulièrement encore ses indications visant à améliorer la circulation capillaire ou à disperser les agrégats intra-vasculaires.

. Phlébites des membres inférieurs : Son emploi est justifié à titre préventif en tant qu'activateur de la circulation ; il s'oppose en effet à la stase vasculaire qui favorise l'apparition du thrombus. En outre, il s'oppose à l'agrégation des plaquettes au niveau de l'endothélium. Les études faites par ERNST C.B. et ses coll. (11) sur le chien, puis à partir de travaux cliniques, ont montré que l'efficacité de ce traitement dépendait de la précocité de sa mise en oeuvre et qu'elle n'est pas en rapport avec l'hémodilution, mais avec l'augmentation de stabilité de la suspension sanguine qu'il détermine.

. Insuffisances circulatoires artérielles : Il semble qu'il y ait augmentation de la circulation de suppléance et de la micro-circulation : NASTORG G. (29). L'intérêt de cette thérapeutique a été souligné par RAYNAUD R. et ses coll. (31) qui ont montré l'amélioration des troubles trophiques et du périmètre de marche.

. Infarctus du myocarde : On s'attache à lutter contre les phénomènes d'agrégation intra-vasculaires des hématies et à la fois à corriger la dépression circulatoire pouvant aboutir au collapsus.

. Interventions vasculaires : La redoutable complication de ces interventions est la thrombose ; l'amélioration du flux vasculaire cherche à diminuer ce risque.

. Circulation extra-corporelle : Il est utilisé pour amorcer la pompe extra-corporelle ; il permet de limiter la destruction érythrocytaire et thrombocytaire ; la fréquence des thromboses s'en trouve ainsi très diminuée.

. En radiologie vasculaire : L'injection rapide par voie intraveineuse de doses massives de diatrizoate concentré provoque un certain nombre de réactions cardiaques et pulmonaires et, dans le même temps, la formation d'agrégats érythrocytaires. BERNSTEIN E.F. et ses coll. (4) ont montré que son administration à titre préventif avait diminué ces complications. Les modifications électrocardiographiques étaient passagères et disparaissaient 15 minutes après l'injection.

En conclusion, alors que le Dextrane 75.000 est avant tout une thérapeutique de remplacement, le Dextrane 40.000 a plus une action sur l'amélioration de la circulation.

LES EFFETS BIOLOGIQUES SECONDAIRES

On pourrait donner à ce chapitre le titre : "Incidents dus aux Dextranes". Certains auteurs ont en effet remarqué qu'à la suite de perfusions de Dextranes, leurs malades avaient des troubles de l'hémostase, voire des hémorragies. C'est ainsi qu'on s'est appliqué à rechercher les effets des Dextranes sur la coagulation et sur les autres constantes biologiques.

Dès 1952, RICKETTS (32) montre que le Dextrane 75.000, mis en présence de fibrinogène in vitro, donne une volumineue floculation contenant 13 % de fibrinogène.

En 1958, LANGDELL et ses collaborateurs constatent la tendance au saignement chez les malades traités par des perfusions de Dextrane.

ACTION SUR L'HEMOSTASE

Les conclusions tirées des études de l'hémostase chez les sujets traités par les Dextranes ont été souvent opposées. C'est qu'il faut tenir compte du poids moléculaire du Dextrane utilisé. Les troubles de la coagulation sont en effet proportionnels à celui-ci.

Effets sur les facteurs vasculaires

Les études pratiqués avec différents Dextranes, de poids moléculaire 40.000 (DU CAILAR et coll. -

LEPERT) (6-27) ou de poids moléculaire supérieur ou égal à 75.000 (NILSSON - EIKEN - LARCAN - GELIN et coll.) (30-10-26-14) n'ont montré aucune modification de la résistance capillaire. Ils semblent donc incapables de modifier les facteurs vasculaires de l'hémostase.

Effets sur les facteurs endothélioplaquettaires

Temps de saignement :

Si de nombreuses études ont montré un allongement du temps de saignement, celui-ci n'apparaît pas aussi important et aussi constant suivant les auteurs.

Les études faites avec des Dextranes de poids moléculaire égal ou supérieur à 75.000 (KROLL - NILSSON - EIKEN - BERGENTZ et coll.) (23 -30-10-2) semblent toutes affirmer un allongement du temps de saignement. Celui-ci semble d'autant plus important que le poids moléculaire du Dextrane est plus élevé (HOWARD et coll.) (17).

Par contre, si l'on se réfère aux auteurs ayant employé un Dextrane de bas poids moléculaire, il semble que le temps de saignement soit peu modifié. HAYNES, étudiant l'effet de perfusions de Dextrane 40.000 sur 25 brûlés, ne constate pas de modifications nettes. GELIN et coll. (14), comme DU CAILAR et coll. (6) mettent en évidence une augmentation du temps de saignement, mais s'accordent pour dire qu'elle est transitoire (retour à la normale après 3 heures), et même inconstante (GELIN ne la constate que chez 8 patients sur 10). LEPERT (27) ne note pas de modification chez les sujets recevant 500 ml ; chez ceux recevant 1.000 ml, une diminution primitive survient avant une augmentation dans les jours qui suivent, mais celle-ci est très discrète.

Numération des plaquettes :

SWANK et ESCOBAR (35) montrent que les animaux perfusés avec un Dextrane de poids moléculaire de 99.000 ont une chute du chiffre de leurs plaquettes de plus de 50 %. Ils remarquent que, plus le poids moléculaire est élevé, plus la thrombopénie a des chances d'être observée. LARCAN et coll. (26), étudiant l'action de différents Dextranes in vitro, concluent que les Dextranes de bas poids moléculaire ne semblent pas modifier les plaquettes ; par contre, les Dextranes de poids moléculaire plus élevé et en particulier de poids moléculaire 80.000 modifient légèrement les plaquettes dans le sens d'une diminution de leur chiffre. GELIN et coll. (14) perfusent 10 sujets avec 1 litre à 10 % de Dextrane 40.000 et trouvent que le nombre des plaquettes diminue transitoirement ; la perfusion est suivie d'une augmentation passagère mais nette du volume plasmatique, mais celle-ci n'est pas aussi importante que la thrombopénie ; on ne peut donc attribuer cette chute à l'hémodilution.

Rétraction du caillot :

Les auteurs semblent tous d'accord pour ne reconnaître aucun effet des Dextranes sur ce quatrième temps de l'hémostase.

Etude globale de la coagulation

Temps de coagulation :

DU CAILAR et coll. (6) ne constatent aucune altération du temps de coagulation. LEPERT (27) ne signale qu'un seul malade ayant reçu 1.000 ml de Dextrane 40.000 et qui ait vu son temps de coagulation atteindre 7 minutes (ce qui reste peu important). De plus, celui-ci est revenu à la normale au 8e jour. Il est à noter que les Dextranes de poids moléculaire plus élevé (100.000) allongent le temps de coagula-

tion de façon importante (NILSSON - BERGENTZ et coll.) (30-2).

Temps de Howell :

LEPERT (27) ne constate aucune modification in vivo du temps de Howell, ce qui confirme les résultats obtenus avec le temps de coagulation. Ceci rejoint les conclusions de DU CAILAR, LARCAN et coll. (6-26).

Thrombo-élastogramme :

HUGUENAR (18) remarque une diminution de l'index thrombo-élastographique. LARCAN et coll.(26) étudient les thrombodynamogrammes d'échantillons de sang additionnés de Dextrane 40.000 à la concentration de 10 et 20 % et de Dextrane de poids moléculaires de 10.000 à 250.000 à la concentration de 20 %. A la concentration de 10 %, ils observent une augmentation du temps "r" correspondant à une augmentation de la phase de latence de la coagulation, une augmentation du temps "k", dans 60 % des cas une diminution de l'amplitude de "am". Il apparaît que les principales constantes du thromboélastogramme sont modifiées dans le sens d'une hypocoagulabilité globale. A la concentration de 20 %, les altérations sont plus prononcées. Avec des Dextranes de poids moléculaires différents - jusqu'au poids moléculaire de 40.000, le temps"r" diminue ; si le poids moléculaire est supérieur à 40.000, les Dextranes provoquent un allongement du temps "r". Le temps "k" paraît peu changé jusqu'au poids moléculaire de 40.000 ; si le poids moléculaire est supérieur à 40.000, il est observé un allongement progressif dont l'importance semble d'autant plus grande que le poids moléculaire est plus élevé. L'amplitude "am" diminue progressivement au fur et à mesure que le poids moléculaire augmente. L'altération des constantes ne se produit que pour des Dextranes de poids moléculaire supérieur ou égal à 40.000.

LEPERT (27) ne constate pas de modifications

sensibles.

DU CAILAR et coll. (6) observent une diminution des constantes transversales, ce qui s'accorde avec les études de LARCAN et coll. (26). Par contre, ils n'ont pas noté de modifications des constantes "r" et "k".

Différents facteurs de la coagulation

Thromboplastine formation :

Il ne semble pas que les Dextranes modifient la thromboplastine formation. Le test de génération de la thromboplastine et la consommation de prothrombine ne sont pas perturbés. Il n'y a pas de changement des facteurs prothromboplastiniques (globulines anti-hémophiles, facteur Chrismas, facteur Rosenthal, facteur Hageman).

Thrombinoformation :

Les effets des Dextranes sur la thrombinoformation sont minimes ; certains même les nient. IACOBAEUS (20), le premier, observe un retard de la formation de la thrombine. GELIN et coll. (14), utilisant un Dextrane de poids moléculaire 40.000, constatent dans 7 cas sur 10 une formation de la thrombine pathologique mise en évidence par une diminution de la thrombine ; mais ils font jouer un rôle à l'hémodilution.

LARCAN, LEPERT, DU CAILAR et coll. (26-27-6) notent que les modifications restent dans les limites physiologiques.

Fibrinoformation :

CARBONE et coll. (7) rendent les Dextranes responsables d'une diminution transitoire du taux

du fibrinogène dans le sang lorsque la quantité perfusée est égale ou supérieure à 1 litre. LANGDELL et coll. (25) considèrent que cette hypofibrinémie est due à l'hémodilution.

RICKETTS (32) constate que les Dextranes mis en présence de fibrinogène donnent une floculation avec diminution de la concentration en fibrinogène. Il pense que cette diminution est due à une interférence entre fibrinogène et Dextrane. Ceci concorde avec les études de KROLL et DYBKAER (24), qui concluent que l'importance de la chute de la concentration en fibrinogène est due à la précipitation qui elle-même est proportionnelle à la concentration en Dextrane.

BLOMBACK, NILSSON et coll., EIKEN (5-30-10) pensent que l'hypofibrinémie n'apparaît que si les Dextranes perfusés sont de poids moléculaire élevé.

DU CAILAR et coll. (6) montrent que le taux du fibrinogène diminue après perfusion, puis commence à remonter à la troisième heure, mais n'est pas entièrement normal à la 24ème heure.

LEPERT (27) remarque que, chez tous les opérés, le fibrinogène est abaissé après intervention, puis dans les heures qui suivent tous les témoins ont un taux très supérieur à celui dosé primitivement. Par contre, les malades sous Dextrane de faible poids moléculaire ont dans l'ensemble une augmentation plus petite. 48 heures après, tous ont un taux supérieur à leur taux initial. Il n'est plus noté de différence au 8ème jour.

Fibrinolyse :

FISCHER et WINNER (12) constatent un état fibrinolytique chez des malades soumis à des perfusions de Dextranes. Cependant, celui-ci reste discret et ne peut être décelé que par des tests de laboratoire ; il n'entraîne pas de signes cliniques.

Les autres auteurs consultés ne signalent pas d'état fibrinolytique. LEPERT (27) signale même que des perfusions de Dextrane 40.000 à raison de 500 à 1.000 ml par 24 heures sont incapables d'aggraver un état fibrinolytique préexistant.

EFFETS SUR LES AUTRES CONSTANTES BIOLOGIQUES

Vitesse de sédimentation :

ROE et WALLS (34) travaillent in vitro et montrent que l'adjonction de Dextrane au sang entraîne une augmentation de la vitesse de sédimentation.

FOLSE et COPE (13) font une différence entre les Dextranes de bas poids moléculaire qui font diminuer la vitesse de sédimentation et ceux de haut poids moléculaire qui la font augmenter.

THORSEN et HINT (36) étudient les rapports qui existent entre les dimensions moléculaires des Dextranes et la vitesse de sédimentation. Ils déterminent la concentration la plus basse pour un Dextrane donné permettant d'obtenir une vitesse de sédimentation de 1 mm par heure. En rapportant cette valeur critique au poids moléculaire, ils constatent qu'au-dessous d'un certain poids le Dextrane n'influence plus la vitesse de sédimentation, même à forte concentration. Ce poids moléculaire critique se situe aux environs de 50.000. THORSEN et HINT montrent également que le Dextran de faible poids moléculaire (40.000) ajouté à des solutions de Dextrane de poids moléculaire supérieur à leur poids moléculaire critique abaisse la vitesse de sédimentation et élève le seuil de concentration critique du mélange ainsi réalisé.

Ionogramme

HYMES et coll. (19) étudient les effets compa-

rés de perfusions de mannitol et de Dextrane 75.000 au cours de la circulation extra-corporelle sur le chien. Avec du Dextrane de poids moléculaire 75.000 ils n'ont pas noté de modification des taux de sodium et de potassium. Avec le mannitol, ils notent une hyponatrémie et une hypokaliémie. Mais le taux de liquide perfusé par kg de poids n'est pas comparable physiologiquement chez l'homme et chez le chien.

GELIN et coll. (14) montrent que l'augmentation de la diurèse n'entraîne pas de variation appréciable de l'équilibre électrolytique.

Les lipides sanguins :

PUCAR et coll. (33), utilisant des Dextranes de poids moléculaire de 10.000 à 500.000 in vitro, constatent l'apparition d'une nouvelle fraction "Dextran lipide" sur l'électrophorèse. Cette fraction se situe entre le point de départ et les gamma-globulines. Celle-ci augmente avec l'augmentation du poids moléculaire et elle s'accompagne d'une diminution proportionnelle des lipides migrant avec les béta-globulines. Ceci vient confirmer les études faites par KELER, BACOKA et coll. (22), qui avaient employé un Dextrane de poids moléculaire 70.000 in vivo et in vitro et avaient décrit une nouvelle fraction lipidique à l'électrophorèse entre le point de départ et les gamma globulines (Dextran lipid fraction).

En utilisant un produit très différent des Dextranes, le sulfate de Dextran (ester sulfurique du Dextran), BEAUMONT J.L. et B. (1) constatent une chute des lipides sanguins de près de 50 %. Mais l'utilisation de ce produit est entravée par les incidents thérapeutiques qu'il entraîne ; son effet anticoagulant est indissociable de son effet hypolipémiant.

DISCUSSION

Les auteurs que nous avons cités ont établi leurs conclusions après avoir étudié l'action des Dextranes :

- soit in vitro : THORSEN, ROE, BERGENTZ, KROLL, RICKETTS, LARCAN, BACOKA, PUCAR et leurs collaborateurs ;

- soit in vivo, après 1 ou 2 jours de perfusion : HYMES, FOLSE, DU CAILAR, GELIN, HUGUENAR, LANGDELL, LEPERT et leurs collaborateurs.

Dans aucune étude, sauf erreur bibliographique de notre part, les sujets examinés n'ont reçu plus de 2.000 ml de Dextrane et n'ont été perfusés plus de 2 jours. Rares sont les auteurs qui ont observé les réactions au-delà de la 48ème heure.

C'est la raison pour laquelle nous avons recherché systématiquement les éventuelles modifications physiologiques chez les sujets auxquels nous avons administré des Dextranes pendant 10 à 12 jours. Nous avons de plus continué nos observations 1 mois après arrêt de la thérapeutique.

Par ailleurs, l'action des Dextranes sur les lipides ayant été peu étudiée, nous nous sommes particulièrement attaché à suivre les dosages explorant ces substances.

Quant à l'hémostase, elle a certes été de nombreuses fois étudiée, mais les effets des Dextranes n'ont pas été observés au cours de perfusions répétées. Il nous a donc semblé qu'il était important de rendre compte des effets itératifs de perfusions de Dextranes sur les différents tests explorant la coagulation sanguine.

RESULTATS PERSONNELS

Nous avons effectué notre travail dans le Service de la Clinique Thérapeutique Médicale de l'Hôpital Saint-Antoine, Professeur A. LEMAIRE.

Nous avons choisi nos malades de telle sorte que leurs affections soient pratiquement identiques et ne nécessitent pas de traitement adjuvant pouvant fausser nos constatations.

Nous avons ainsi soumis 30 sujets atteints de troubles vasculaires périphériques à une thérapeutique par les Dextranes.

Ces sujets étaient en effet atteints :

- d'artérite des membres inférieurs,
- de maladie de Raynaud,
- de sclérodermie,
- d'érythromélalgie,
- d'acrocyanose.

Parmi ces malades, 6 avaient une hyperlipémie avec hypercholestérolémie franches.

Les Dextranes étaient administrés :

- soit sous forme de Dextrane à bas poids moléculaire (40.000), contenant 50 g de Dextran 40.000 pour 500 ml (produit spécialisé sous le nom de Rhéomacrodex) ;

- soit sous forme de Dextrane à poids moléculaire plus élevé (75.000), contenant 30 g de Dextran 75.000 pour 500 ml (produit spécialisé sous le nom

de Dextran Clin).

Ces dextranes étaient administrés par perfusion intraveineuse : 1 flacon de 500 ml à chaque perfusion. La perfusion était répétée tous les jours pendant 15 jours en moyenne (au minimum 10 jours, au maximum 20 jours pour les sujets choisis).

Les examens ont été effectués :

- Pour les lipides sanguins, au Centre d'études cliniques et biologiques de l'Athérosclérose à l'Hôpital Saint-Antoine, Professeur A. LEMAIRE, J. COTTET, Mme ETIENNE.

- Pour les examens de l'hémostase, au Centre départemental de Transfusion Sanguine de la Seine, sous la direction du Docteur VERGOZ.

- Pour les analyses immuno-électrophorétiques du sérum, au Laboratoire d'Immuno-Chimie de l'Hôpital Saint-Antoine, Docteur HIRSCH-MARIE.

- Les autres examens étaient pratiqués au Laboratoire Central de Biochimie de l'Hôpital Saint-Antoine, sous la direction du Professeur H. RENAULT.

Tous ces examens ont été pratiqués avant toute thérapeutique, puis après 10 à 12 jours de perfusion, et enfin 1 mois après arrêt de la thérapeutique.

Pour des raisons techniques, il n'a pas toujours été possible de pratiquer tous les dosages chez le même individu. C'est ainsi que nous avons, pour chaque dosage, moins de 30 malades.

L'âge de nos malades variait de 20 à 70 ans.

Un autre groupe de malades (20 sujets) nous a servi de groupe témoin. Il s'agissait de sujets atteints des mêmes affections et chez qui nous avons pratiqué les mêmes dosages. Ce groupe permettait d'apprécier comparativement les résultats obtenus chez les malades recevant des perfusions de Dextrane.

On s'est assuré qu'aucun malade n'avait été perfusé avec des Dextranes dans les mois précédents. Ce groupe a reçu, pendant 15 jours en moyenne et tous les jours, des perfusions par voie intraveineuse de 500 ml de sérum physiologique.

Tous nos malades ont été également surveillés sur le plan clinique, pour tenter de mettre en évidence des effets secondaires indésirables. Nous n'avons observé aucune tendance hémorragique, aucune manifestation allergique, aucune atteinte d'une autre fonction.

Il est d'ailleurs à noter que les sujets qui recevaient des perfusions de Dextrane ont vu leur état vasculaire s'améliorer très sensiblement au cours de ce traitement.

o

EFFETS DES DEXTRANES IN VIVO SUR LES CONSTITUANTS LIPIDIQUES DU SANG

Cette étude a été faite sur les constituants lipidiques qui ont pu être dosés :

- Cholestérol total par la méthode de HUANG.
- Lipides totaux par la méthode de DELSAL.
- Phospholipides par la méthode de DELSAL et MACHEBOEUF (Technique de HOH).
- Triglycérides par la méthode de VAN HANDEL et ZILVERSMIT.

Effets observés sur le cholestérol total

Les dosages ont été pratiqués sur 21 sujets.

Tous ont eu un dosage avant traitement, puis après 10 à 12 jours de perfusions.

13 sujets pris parmi ces derniers ont eu un dosage de la cholestérolémie 1 mois environ après

arrêt de la thérapeutique.

Les résultats sont portés sur le tableau N° 1.

On constate que la chute de la cholestérolémie est importante. Dans la moitié des cas, elle est de 50 % en moyenne au 10-12ème jour de traitement.

Au 12ème jour, tous les sujets ont un taux de cholestérol total inférieur à celui dosé avant traitement.

Cette diminution survit à l'arrêt des perfusions. En effet, il n'a été noté un taux égal à celui dosé primitivement que chez un seul sujet ; mais il est à remarquer que celui-ci avait une cholestérolémie normale avant le traitement et que ce taux n'a fait que revenir à son chiffre initial après avoir franchement diminué.

Ces résultats peuvent être comparés à ceux obtenus chez 14 sujets témoins ayant reçu des perfusions de sérum physiologique (Tableau N° 2). Chez ceux-ci, on ne constate en effet aucune diminution notable ; certains même ont une cholestérolémie supérieure à celle pratiquée avant l'acte thérapeutique. Ces différences de taux ne rendent compte que de simples variations physiologiques.

TABLEAU N° 1

Cholestérolémie sous Dextranes

Cholestérolémie avant traitement	Cholestérolémie après environ 12 jours de traitement	Cholestérolémie 1 mois environ après arrêt du traitement
1,90	1,10	"
1,70	1,20	"
2,15	0,90	"
1,65	1,45	"
2,60	1,40	"
1,75	1,65	"
2,30	1,70	"
1,95	1,30	"
3,75	2,50	2,50
2,30	1,45	1,30
1,60	1,35	1,20
1,85	1,15	1,85
1,85	1,30	1,35
2,45	1,55	1,65
2,30	1,20	1,95
2,20	1,10	1,20
2,40	0,60	1,30
2,15	1,50	1,50
2,00	1,20	1,50
2,20	1,50	1,65
2,40	0,60	1,30

La cholestérolémie est exprimée en g/l.

TABLEAU N° 2

Cholestérolémie sous sérum physiologique

Cholestérolémie avant traitement	Cholestérolémie après environ 12 jours de traitement	Cholestérolémie 1 mois environ après arrêt du traitement
2,40	2,25	"
1,70	2,10	"
2,00	2,10	"
2,60	2,60	"
2,80	2,50	"
2,20	2,45	"
2,20	2,10	2,50
1,55	1,30	1,35
3,10	3,00	3,25
2,45	2,10	2,25
2,50	2,15	2,10
2,30	2,05	2,15
2,55	2,55	2,70
2,20	1,95	1,90

La cholestérolémie est exprimée en g/l.

Effets observés sur les lipides totaux

19 sujets ont eu des dosages des lipides totaux avant et après 10 à 12 jours de perfusion. 11 malades ont à nouveau eu un dosage 1 mois après arrêt de la thérapeutique.

Comme pour la cholestérolémie, on a assisté à une diminution sensible de la lipémie (Tableau N° 3).

Après 12 jours de perfusion, tous les sujets ont eu un dosage des lipides totaux inférieur à celui pratiqué avant traitement. Cette chute des lipides totaux est en moyenne de 1,50 g/l.

Un mois après arrêt des perfusions, un seul sujet a une lipémie identique à celle qu'il avait avant traitement ; tous les autres gardent une lipémie inférieure, et même souvent franchement diminuée par rapport au premier dosage. Dans 4 cas, le dosage pratiqué 1 mois après arrêt thérapeutique est inférieur à celui pratiqué en fin de traitement.

Il existe donc une chute franche des lipides totaux et celle-ci persiste ou même s'accroît après le traitement.

Les dosages pratiqués chez 12 sujets témoins montrent des discordances (Tableau N° 4).

- Chez la moitié des malades, on observe une diminution des lipides totaux.

- L'autre moitié, au contraire, présente une augmentation.

Compte tenu des variations habituelles observées dans les dosages des lipides totaux, on peut dire que ces variations sont sans valeur et ne font que mieux mettre en évidence la constance avec laquelle la lipémie diminue au cours des perfusions de Dextrane à long terme.

TABLEAU N° 3

Lipides totaux sous Dextranes

Lipides totaux Avant traitement	Lipides totaux après environ 12 jours de traitement	Lipides totaux 1 mois environ après arrêt du traitement
6,30	4,45	"
5,35	5,05	"
6,65	4,25	"
5,85	5,75	"
8,25	5,95	"
5,70	5,50	"
7,60	6,10	"
6,40	5,05	"
11,05	8,85	7,85
7,85	5,25	5,45
5,40	4,90	3,95
6,10	5,35	5,05
7,50	4,70	5,10
6,90	6,00	5,35
5,10	4,60	5,45
8,25	5,35	6,25
6,65	5,10	6,00
6,95	5,50	6,55
7,35	2,50	4,60

Les lipides totaux sont exprimés en g/l.

TABLEAU N° 4

Lipides totaux sous sérum physiologique

Lipides totaux avant traitement	Lipides totaux après environ 12 jours de traitement	Lipides totaux 1 mois environ après arrêt du traitement
8,70	10,10	"
5,60	6,50	"
6,85	6,80	"
7,35	8,15	"
6,70	8,50	"
8,05	7,15	"
5,55	5,20	5,15
8,20	7,65	7,60
8,55	8,15	7,25
7,60	6,60	6,75
8,00	7,40	8,70
7,65	6,65	6,70

Les lipides totaux sont exprimés en g/l.

Effets observés sur les triglycérides

Les dosages ont été pratiqués sur 16 sujets avant et après 10 à 12 jours de perfusion. Sur ces 16 sujets, 9 sujets ont eu des dosages environ 1 mois après arrêt du Dextrane.

Le Tableau N° 5 montre que, dans 75 % des cas, on observe une diminution des triglycérides, souvent nette. Par contre, dans les 25 % des cas restants, on constate une augmentation. Il apparaît que l'action du Dextrane est moins nette donc sur les triglycérides que sur les lipides totaux et le cholestérol. Néanmoins, elle reste notable mais ne constitue pas la fraction lipidique qui entraîne la chute constante des lipides totaux.

Il semble, par ailleurs, que dans les cas où il existe une diminution des triglycérides, celle-ci se maintienne 1 mois après arrêt de la thérapeutique.

Ces constatations prennent d'autant plus de valeur si l'on se rapporte aux résultats fournis par les sujets témoins (Tableau N° 6), chez lesquels il n'a jamais été constaté aucune diminution des triglycérides.

Effets observés sur les phospholipides

Ce dosage n'a été fait qu'en cours d'étude et nous n'avons que 7 sujets ayant eu des dosages avant et après 10 à 12 jours de perfusions de Dextrane de poids moléculaire 40.000.

Ces 7 cas laissent cependant entrevoir que ce Dextrane agit sur les phospholipides dans le même sens que sur les autres constituants des lipides sanguins : la diminution est nette dans les 7 cas (Tableau N° 7).

Si l'on compare ces résultats à ceux obtenus avec 4 sujets témoins (Tableau N° 8), on note que

TABLEAU N° 5

Triglycérides sous Dextranes

Triglycérides avant traitement	Triglycérides après environ 12 jours de traitement	Triglycérides 1 mois environ après arrêt du traitement
1,25	0,95	"
1,40	1,30	"
1,30	1,10	"
1,30	0,90	"
1,40	1,15	"
1,05	1,15	"
1,75	2,05	"
1,40	1,10	1,25
1,20	0,60	0,80
1,60	1,15	1,10
2,70	0,95	1,90
1,50	1,30	1,20
1,40	0,90	0,80
1,75	2,20	1,40
0,90	1,00	1,25
1,25	0,90	1,50

Les triglycérides sont exprimés en g/l.

TABLEAU N° 6

Triglycérides sous sérum physiologique

Triglycérides avant traitement	Triglycérides après environ 12 jours de traitement	Triglycérides 1 mois environ après arrêt du traitement
1,10	1,30	"
1,05	1,70	"
1,20	1,30	"
1,35	1,55	"
1,30	1,30	"
1,10	1,70	"
1,00	1,25	1,15
1,40	1,85	1,35
1,75	2,25	1,60
1,00	1,15	1,40
1,15	1,55	1,45
1,20	1,10	1,30

Les triglycérides sont exprimés en g/l.

TABLEAU N° 7

Phospholipides sous Dextranes

Phospholipides avant traitement	Phospholipides après environ 12 jours de traitement
1,47	1,17
1,34	1,18
3,18	2,12
2,04	1,30
1,68	1,27
2,04	1,25
2,23	1,51

Les phospholipides sont exprimés en g/l.

TABLEAU N° 8

Phospholipides sous sérum physiologique

Phospholipides avant traitement	Phospholipides après environ 12 jours de traitement
2,06	2,08
1,55	1,04
2,28	1,97
2,06	1,78

Les phospholipides sont exprimés en g/l.

les variations sont moins importantes et ne vont pas invariablement dans la même sens comme précédemment. Il semble que la chute observée sous Dextrane soit réelle.

L'action franche observée sur les constituants lipidiques du sang pouvait faire craindre une action néfaste sur d'autres fonctions. Il nous est apparu nécessaire d'observer les effets de ces perfusions prolongées : sur l'hémostase, sur la fonction hépatique et sur les constantes biologiques en général.

Nombreux sont les auteurs qui ont signalé l'hypocoagulabilité provoquée par les Dextranes. Sachant que celle-ci avait été observée au cours d'une perfusion, il était d'autant plus justifié de la rechercher chez des sujets ayant été perfusés pendant une quinzaine de jours. Si l'action hypocholestérolémiante pouvait être bienfaisante chez certains sujets, on pouvait redouter un effet anticoagulant indissociable de l'effet hypolipémiant.

La chute des lipides, et en particulier de la cholestérolémie rappelait qu'au cours des insuffisances hépatiques sévères, le taux de cholestérol s'abaisse franchement. Il était donc à craindre que les perfusions prolongées aient une action néfaste sur la fonction hépatique. Nous nous sommes donc attaché à explorer cette fonction en pratiquant des dosages des transaminases, des électrophorèses, des tests de floculation, des dosages des phosphatases. Déjà, lors des examens sur l'hémostase, on pouvait avoir une première indication en observant les taux de prothrombine et de fibrine.

Enfin, nous avons pratiqué un certain nombre d'examens visant à montrer qu'aucun autre effet secondaire ne venait se surajouter à l'effet hypolipémiant.

o

EFFETS DES DEXTRANES IN VIVO SUR L'HEMOSTASE

Etude des plaquettes et de la rétraction du caillot

Nos résultats sont consignés sur les tableaux N° 9 pour les sujets sous dextrane et N° 10 pour les sujets témoins.

Pour les malades perfusés avec des dextranes, nous n'avons constaté que peu d'effets sur la numération des plaquettes.

Sur les 13 malades qui ont eu des numérations avant et après traitement :

- 7 ont vu leur taux diminuer. Mais on ne peut pas parler de diminution vraie, les taux restant toujours dans les limites normales et cette diminution étant au maximum de 50.000.

- 6 malades ont eu une augmentation des plaquettes. Mais, là encore, les chiffres restent normaux et l'augmentation est minime.

- 9 sujets ont eu en plus un dosage 1 mois après arrêt de la thérapeutique. Les résultats s'accordent avec les précédents.

En se reportant aux sujets témoins, si sur 13 sujets ayant eu des numérations avant et après traitement, seuls 2 sujets ont eu un taux inférieur à leur taux initial, là encore ces taux restent normaux.

Il semble donc que la numération plaquettaire ne soit pas influencée de façon appréciable par des perfusions de Dextrane à long terme.

En dehors de cette étude quantitative des plaquettes, nous avons procédé à leur étude qualitative portant sur leur rôle dans la rétraction du caillot.

TABLEAU N° 9

Numération des plaquettes sous Dextrane

Plaquettes avant traitement	Plaquettes après environ 12 jours de traitement	Plaquettes 1 mois environ après arrêt du traitement
200.000	190.000	"
260.000	210.000	"
230.000	200.000	"
210.000	180.000	"
250.000	220.000	"
200.000	190.000	"
225.000	220.000	"
225.000	250.000	"
225.000	250.000	"
270.000	310.000	"
260.000	265.000	"
260.000	270.000	"
185.000	300.000	"
330.000	350.000	240.000
290.000	380.000	240.000
210.000	210.000	270.000
225.000	230.000	310.000
170.000	250.000	350.000
180.000	230.000	230.000
195.000	195.000	230.000
330.000	350.000	300.000
225.000	220.000	260.000

TABLEAU N° 10

Numération des plaquettes sous sérum physiologique

Plaquettes avant traitement	Plaquettes après environ 12 jours de traitement	Plaquettes 1 mois environ après arrêt du traitement
300.000	230.000	"
490.000	500.000	"
250.000	240.000	"
190.000	200.000	"
200.000	210.000	"
300.000	350.000	"
210.000	250.000	"
300.000	420.000	"
230.000	330.000	"
330.000	420.000	"
240.000	330.000	"
180.000	280.000	"
260.000	320.000	"
310.000	310.000	300.000
200.000	270.000	260.000

Le test de rétraction du caillot s'est révélé normal chez tous les sujets qui avaient un test normal avant la thérapeutique. Il n'a été légèrement diminué que chez les malades qui avaient déjà un test légèrement pathologique au départ.

Nous reverrons plus loin l'un des moyens d'étude des fonctions plaquettaires en observant les tests de thromboplastinoformation et le thrombo-élastogramme (Il explore l'ensemble du troisième temps de l'hémostase).

Ces résultats confirment que les perfusions de Dextrane sont sans action sur les plaquettes.

Etude du complexe prothrombique plasmatique

"Le complexe prothrombique est étudié par des méthodes en un temps effectuées à l'aide de thromboplastine tissulaire. L'activité de cette thromboplastine est contrôlée chaque jour sur un mélange de plasmas normaux donnant un temps de Quick entre 10" et 13". Le plasma normal est dilué à 50 %, 75 %, 90 % en tampon d'Owren à pH 7,32. Le temps de Quick de chaque dilution est déterminé. Il est généralement compris entre 40" et 60" pour la plus forte dilution. Les temps de Quick des plasmas malades, rapportés à la courbe ainsi obtenue, sont transformés en pourcentage d'activité normale. Ces contrôles sont répétés chaque jour". (D. VERGOZ).

La méthode globale de Quick dose ainsi en fait le bloc prothrombine-proaccélérine-proconvertine. Les dosages de la prothrombine, de l'accélérine, de la proconvertine, de façon séparée, ont été obtenus par la méthode différentielle dérivée de la méthode d'Owren : on mesure un temps de Quick en présence d'une quantité fixe de tous les facteurs de la thrombinoformation, la seule variable de la mesure étant le facteur à déterminer.

Temps de Quick

Les résultats sont portés sur les tableaux N° 11 et N° 12.

12 sujets ont eu un dosage avant traitement et en fin de traitement.

- Chez 7 sujets, on observe une diminution du temps de Quick. 4 d'entre eux ont, à l'issue des 15 jours de traitement, un temps de Quick qui, bien que restant dans les limites de la normale, est assez nettement diminué. Pour les autres, cette diminution est minime.

- 4 sujets ont un temps de Quick identique à leur temps primitif.

- 1 sujet a un temps de Quick augmenté.

Mais il est à noter que ces variations sont légères et ne peuvent, en aucun cas, entraîner de troubles, les chiffres restant toujours dans les limites de la normale.

9 sujets ont eu un dosage 1 mois après arrêt de la thérapeutique.

- 2 sujets ont eu un temps de Quick inférieur à celui qu'ils avaient en fin de traitement.

- Tous les autres ont eu un temps de Quick pratiquement identique à celui qu'ils avaient primitivement. 2 sujets ont même, après 1 mois, un temps de Quick supérieur à celui qu'ils avaient avant tout geste thérapeutique.

Si l'on se reporte au tableau des sujets témoins, la discrétion des variations apparaît encore mieux. En effet, chez ceux-ci, les variations sont observées dans les mêmes proportions que chez les sujets perfusés avec des Dextranes.

Il semble donc que les perfusions prolongées de Dextrane soient sans effet notable sur le temps de Quick.

TABLEAU N° 11

Complexe prothrombique plasmatique :

Méthode globale de Quick sous Dextrane

Méthode globale de Quick avant traitement	Méthode globale de Quick après environ 12 jours de traitement	Méthode globale de Quick 1 mois environ après arrêt du traitement
100	65	"
82	80	"
100	64	"
81	75	"
100	70	"
100	73	"
100	87	"
100	90	"
80	82	"
100	100	"
100	100	"
80	100	"
100	73	67
100	67	82
100	69	100
100	81	94
100	67	82
100	82	100
67	50	82
83	82	65
80	82	100

TABLEAU N° 12

Complexe prothrombique plasmatique :

Méthode globale de Quick sous sérum physiologique

Méthode globale de Quick avant traitement	Méthode globale de Quick après environ 12 jours de traitement	Méthode globale de Quick 1 mois environ après arrêt du traitement
76	65	"
45	28	"
68	65	"
100	69	"
80	69	"
50	34	"
89	81	"
84	84	"
100	100	"
100	100	"
75	77	"
100	100	"
100	73	85
84	62	85

Prothrombine

Nos résultats sont rassemblés dans les tableaux N° 13 et 14.

Sur les 15 sujets ayant eu un dosage après 15 jours de traitement :

- 9 ont un taux inférieur au taux initial. Cette diminution, sans être franche, est assez nette (en moyenne de 30 %). Les taux n'en restent pas moins à des chiffres pratiquement normaux.

- 5 sujets ont un taux sensiblement identique.

- 1 sujet a un taux supérieur au taux initial. Il s'agit d'ailleurs du sujet qui avait un temps de Quick en augmentation à l'issue du traitement.

Les 9 malades qui ont un dosage 1 mois après arrêt des perfusions ont alors un taux qui rejoint leur taux initial, après avoir diminué en fin de traitement dans les mêmes proportions que précédemment.

Les taux des témoins semblent moins diminués ; si l'on note un pourcentage identique de sujets ayant une diminution, celle-ci est plus faible, sauf dans un cas où le taux passe de 100 % à 35 %.

Il semble donc que les perfusions de Dextrane entraînent une diminution de cette fraction du complexe prothrombique. Il est à noter cependant que les taux restent à des chiffres pratiquement normaux et qu'aucun trouble de l'hémostase ne peut en résulter.

Proconvertine - Facteur Stuart

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux N° 15 et 16.

16 malades ont eu un dosage à l'issue des perfusions. Les résultats sont difficilement interprétables. On note un pourcentage d'augmentation (6 su-

TABLEAU N° 13

Prothrombine sous Dextrane

Prothrombine avant traitement	Prothrombine après environ 12 jours de traitement	Prothrombine 1 mois environ après arrêt du traitement
100	70	"
100	67	"
100	61	"
100	92	"
100	72	"
100	57	"
100	71	"
100	82	"
85	57	"
85	55	"
70	70	"
82	89	"
100	100	"
100	100	"
56	92	"
100	70	89
90	82	77
100	87	96
100	82	85
75	60	78
100	90	100
100	100	100
90	100	100
70	70	91

TABLEAU N° 14

Prothrombine sous sérum physiologique

Prothrombine avant traitement	Prothrombine après environ 12 jours de traitement	Prothrombine 1 mois environ après arrêt du traitement
100	80	"
100	35	"
80	60	"
88	80	"
100	100	"
100	100	"
68	86	"
39	20	"
92	100	"
100	100	"
90	100	"
100	100	"
86	92	92
76	55	91

TABLEAU N° 15

Complexe prothrombine plasmatique

Proconvertine Facteur Stuart sous Dextrane

Proconvertine Facteur Stuart Avant traitement	Proconvertine Facteur Stuart après environ 12 jours de traitement	Proconvertine Facteur Stuart 1 mois environ après arrêt du traitement
100	65	"
93	72	"
87	63	"
100	72	"
83	73	"
85	82	"
76	65	"
48	40	"
100	100	"
100	100	"
65	72	"
73	100	"
46	65	"
45	64	"
66	87	"
67	100	"
100	73	70
93	70	81
90	73	100
100	73	72
61	47	60
57	55	82
48	43	77
100	100	93

TABLEAU N° 16

Complexe prothrombique plasmatique

Proconvertine Facteur Stuart sous sérum physiologique

Proconvertine Facteur Stuart avant traitement	Proconvertine Facteur Stuart après environ 12 jours de traitement	Proconvertine Facteur Stuart 1 mois environ après arrêt du traitement
100	72	"
31	14	"
74	64	"
77	50	"
44	21	"
63	57	"
85	95	"
85	94	"
60	100	"
75	100	"
85	100	"
100	72	85
70	62	83

jets) pratiquement égal à celui des diminutions (7 cas), 3 malades enfin ont un taux sensiblement égal.

1 mois après arrêt des perfusions, 2 malades gardent un taux inférieur au taux initial.

On peut noter qu'un sujet avait initialement un taux à 48 %;après les 15 jours de perfusion ce taux n'a été que peu modifié : 40 %. Un autre sujet ayant un taux à 48 % a une augmentation à 77 % après avoir eu une diminution minime à 43 %. Il semble donc que même lorsque la proconvertine est basse, les perfusions de Dextrane n'accentuent pas cet état pathologique.

Les sujets témoins montrent les mêmes variations avec des diminutions parfois même plus importantes. Cela permet de penser que les perfusions de Dextrane n'ont pas eu plus d'incidence sur ce facteur que le sérum physiologique.

Accélérine

Les résultats sont consignés dans les tableaux N° 17 et 18.

24 sujets ont eu des dosages après traitement.

- On note une diminution chez 14 d'entre eux ; cette diminution est franche chez 7 sujets, atteignant 30 à 40 %. Chez les autres, elle est plus discrète.

- 4 sujets ont un dosage pratiquement inchangé.

- 6 sujets ont un taux d'accélérine supérieur après les perfusions. Nous retrouvons, là encore, comme précédemment, une augmentation de 30 % chez les 2 sujets qui avaient un taux pathologique avant le traitement.

Parmi les 24 malades perfusés, 9 malades ont pu être suivis 1 mois après arrêt de la thérapeutique.

TABLEAU N° 17

Complexe prothrombique plasmatique

Accélérine sous Dextrane

Accélérine avant traitement	Accélérine après environ 12 jours de traitement	Accélérine 1 mois environ après arrêt du traitement
100	94	"
100	72	"
100	76	"
100	60	"
100	83	"
100	90	"
100	70	"
100	81	"
100	77	"
84	100	"
100	100	"
80	82	"
82	100	"
30	60	"
88	100	"
100	85	90
100	71	100
100	60	82
100	77	85
100	70	100
100	60	100
90	74	100
75	81	46
35	60	88

TABLEAU N° 18

Complexe prothrombique plasmatique

Accélérine sous sérum physiologique

Accélérine avant traitement	Accélérine après environ 12 jours de traitement	Accélérine 1 mois environ après arrêt du traitement
100	63	"
100	75	"
100	80	"
100	75	"
100	84	"
100	81	"
65	50	"
80	87	"
100	100	"
88	95	"
57	88	"
100	100	"
65	75	"
100	94	80
100	76	100

8 ont un taux supérieur à celui observé à l'issue des perfusions. On observe chez un sujet un taux à 46 %, alors qu'il avait un taux normal à 81 % à l'issue des perfusions. Ce résultat semble ininterprétable.

Les variations observées chez les sujets témoins sont identiques à celles observées chez les sujets perfusés avec des Dextranes. Sur 15 sujets perfusés avec du sérum physiologique, 7 ont une diminution de l'accélérine, 4 ont une augmentation et 4 restent pratiquement inchangés. Il semble donc que l'action observée sous Dextrane ne puisse pas être interprétée avec certitude. Certes, une diminution est souvent notée, mais elle reste faible et n'apparaît pas avec plus de régularité qu'avec les perfusions de sérum physiologique. Par ailleurs, il faut noter que ces actions sont transitoires, discrètes et n'entraînent pas d'effets cliniques. Enfin, les Dextranes n'ont pas entraîné d'aggravation chez les sujets ayant un taux pathologique au départ. Les constatations faites rejoignent celles faites pour l'étude des divers tests explorant le complexe prothrombique.

Etude de la prothrombine restant dans le sérum 4 heures après le prélèvement

Ce dosage est réalisé par la méthode d'Owren ; il représente la prothrombine restant dans le sérum 4 heures après le prélèvement du sang veineux en verre siliconé. Les taux normaux sont de moins de 30 %.

Les résultats sont portés dans les tableaux N° 19 et 20.

25 malades ont eu des dosages avant et après traitement. Nous avons constaté ici une action certaine des Dextranes.

19 malades ont un taux augmenté après les per-

TABLEAU N° 19

Dosage de la prothrombine restant dans le sérum 4 heures après le prélèvement : sous Dextrane.

Dosage avant traitement	Dosage après environ 12 jours de traitement	Dosage 1 mois environ après arrêt du traitement
16	37	"
13	28	"
10	41	"
20	44	"
10	21	"
24	42	"
12	34	"
16	40	"
10	26	"
10	50	"
25	33	"
17	27	"
13	28	"
56	47	"
50	25	"
20	44	18
30	55	25
10	22	29
10	50	65
13	19	23
10	10	10
28	30	55
30	32	28
50	43	33
50	25	23

TABLEAU N° 20

Dosage de la prothrombine restant dans le sérum 4 heures après le prélèvement : sous sérum physiologique

Dosage avant traitement	Dosage après environ 12 jours de traitement	Dosage 1 mois environ après arrêt du traitement
10	19	"
10	13	"
10	24	"
13	18	"
15	21	"
10	12	"
10	16	"
10	10	"
10	10	"
10	10	"
10	10	"
21	12	"
14	10	20
10	10	29

fusions ; cette augmentation dépasse les limites de la normale chez 11 sujets ; pourtant, nous pouvons remarquer que 4 malades avaient initialement des taux supérieurs à 30 % ; ces taux n'ont pas augmenté mais ont diminué.

10 sujets ont eu en plus un dosage 1 mois après arrêt des perfusions. 2 dosages restent franchement pathologiques alors qu'ils étaient normaux initialement. Ils ont d'ailleurs augmenté par rapport à la fin du traitement.

Cette augmentation apparaît encore mieux si l'on se reporte aux résultats des sujets témoins. Aucun de ces 14 malades n'a eu un taux supérieur à 30 % à l'issue des perfusions et lorsqu'il y a augmentation, elle est minime.

Ce test qui étudie la consommation de la prothrombine reflète son activation au cours de la coagulation. L'élévation observée signifie qu'il y a un déficit en activité thromboplastique du sérum et par conséquent qu'une petite partie seulement de la prothrombine a été utilisée pendant la coagulation.

Les perturbations observées avec les Dextranes montrent que ce produit, donné en grande quantité, entraîne un début de trouble de l'activation de la prothrombine.

Nous avons vu précédemment que le taux des plaquettes et la rétraction du caillot restaient pratiquement invariables, que le temps de Quick n'avait pas de grands changements. Le temps de Quick n'explorant pas le facteur anti-hémophilique B, il serait donc possible que cette augmentation de la prothrombine résiduelle rende compte plus spécialement d'une action sur le facteur anti-hémophilique B.

Etude de la consommation de prothrombine (mesurée par la différence des taux plasmatique et sérique)

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux N° 21 et 22.

Les résultats que nous avons observés ici rejoignent ceux que nous avons constatés précédemment.

Le taux normal est de plus de 70 %.

Sur 24 malades perfusés par des Dextranes, tous ont eu, à l'issue des perfusions, un taux inférieur à 70 % ; 9 malades ont un taux franchement pathologique à 30 % ou moins. Il faut cependant noter que 6 sujets avaient déjà un taux anormal avant le traitement.

9 malades ont eu un dosage 1 mois après arrêt des perfusions. 3 gardent un taux inférieur à 70 % ; mais nous constatons que 2 d'entre eux avaient une consommation de prothrombine à 62 et 40 % et que les taux sont revenus aux chiffres initiaux (55 et 44 %).

Les dosages pratiqués chez 14 sujets témoins restent normaux, sauf dans deux cas. Encore faut-il noter que l'un d'eux avait un taux anormal avant le traitement.

Etude du temps de Howell

Ce test étudie le temps de coagulation d'un plasma recalcifié. Il est plus sensible que le temps de coagulation.

Dans aucun cas, nous n'avons observé de variation de ce test après perfusion. En particulier, nous n'avons pas constaté d'hypocoagulabilité.

TABLEAU N° 21

Consommation de la prothrombine sous Dextrane

Consommation de la prothrombine avant traitement	Consommation de la prothrombine après environ 12 jours de traitement	Consommation de la prothrombine 1 mois environ après arrêt du traitement
84	63	"
72	29	"
90	46	"
80	26	"
76	58	"
88	27	"
44	25	"
84	17	"
72	29	"
90	45	"
90	30	"
83	65	"
57	56	"
46	51	"
72	60	75
70	55	68
66	45	81
90	32	20
62	41	55
72	60	75
80	25	71
40	39	44
20	45	68

TABLEAU N° 22

Consommation de la prothrombine sous sérum physiologique

Consommation de la prothrombine avant traitement	Consommation de la prothrombine après environ 12 jours de traitement	Consommation de la prothrombine 1 mois environ après arrêt du traitement
90	87	"
80	76	"
79	68	"
29	10	"
67	65	"
90	88	"
90	25	"
90	84	"
70	50	"
55	68	"
82	90	"
80	81	"
86	90	80
76	82	63

Etude du thrombodynamogramme

Cet examen permet d'étudier la rapidité de la coagulation et la solidité du caillot.

Tant que le plasma reste fluide, le thrombodynamographe inscrit une droite "r" ; la rapidité de la coagulation se lit sur la longueur de cette droite "r". Lorsque le plasma coagule, il apparaît un fuseau ; la solidité du caillot se lit sur l'amplitude maximum du fuseau "am".

Nous avons étudié ces constantes "r" (Tableaux N° 23 et 24) et "am" (Tableaux N° 25 et 26).

Etude de "r"

Après traitement, nous n'observons que peu de variations chez les sujets perfusés avec des Dextranes. 2 sujets sur 14 ont un discret allongement de "r" à 6' et 6'30",

Après 1 mois d'arrêt de la thérapeutique, le sujet qui avait un allongement à 6' a un temps identique à son temps initial (4'30").

Les mêmes variations minimes sont constatées chez les sujets témoins.

Ces résultats rejoignent ceux obtenus pour le temps de Howell. Les perfusions prolongées de Dextrane ne semblent pas avoir d'action sur la rapidité de la coagulation.

Etude de "am"

3 sujets ont une diminution discrète de "am". Les autres malades perfusés avec des Dextranes n'ont pas eu de modification.

Parmi les sujets témoins, nous ne notons aucune modification.

TABLEAU N° 23

Thromboélastogramme :

constante "r" sous Dextrane

Constante "r" avant traitement	Constante "r" après environ 12 jours de traitement	Constante "r" 1 mois environ après arrêt du traitement
4'30"	4'30"	"
5'00"	4'30"	"
4'30"	5'00"	"
5'00"	3'30"	"
4'00"	4'30"	"
5'00"	3'30"	"
4'00"	6'30"	"
4'00"	5'00"	"
4'00"	5'30"	"
4'30"	4'00"	3'30"
5'00"	4'15"	4'30"
4'30"	6'00"	4'30"
5'00"	5'00"	5'30"
4'00"	5'30"	5'00"

TABLEAU N° 24

Thromboélastogramme :

constante "r" sous sérum physiologique

Constante "r" avant traitement	Constante "r" après environ 12 jours de traitement	Constante "r" 1 mois environ après arrêt du traitement
5'30"	4'30"	"
5'30"	5'00"	"
6'00"	5'00"	"
8'00"	4'00"	"
5'00"	3'30"	"
2'30"	4'30"	"
3'30"	5'00"	"
4'30"	5'00"	"
4'30"	5'30"	"
5'00"	5'00"	"
4'30"	5'00"	"
3'45"	5'00"	"
3'00"	3'30"	"
6'30"	4'30"	5'30"

TABLEAU N° 25

Thromboélastogramme :

constante "am" sous Dextrane

Constante "am" avant traitement	Constante "am" après environ 12 jours de traitement	Constante "am" 1 mois environ après arrêt du traitement
65	51	"
68	64	"
67	64	"
66	64	"
75	65	"
74	68	"
61	60	"
62	71	"
72	53	76
72	70	73
65	47	53
57	58	53
57	62	64

TABLEAU N° 26

Thromboélastogramme :

constante "am" sous sérum physiologique

Constante "am" avant traitement	Constante "am" après environ 12 jours de traitement	Constante "am" 1 mois environ après arrêt du traitement
76	74	"
71	68	"
73	72	"
74	72	"
67	73	"
73	76	"
73	78	"
66	72	"
70	77	"
63	72	"
70	74	"
68	78	"
71	73	"
69	67	64

Bien que 3 cas viennent perturber la constance des résultats, on peut cependant considérer que les Dextranes ne diminuent pas la solidité du caillot.

A l'issue de cette étude de la coagulation du plasma, pratiquée grâce au temps de Howell et au thrombodynamogramme, il semble que les perfusions de Dextrane prolongées soient sans action sur la coagulabilité globale.

Etude du dosage du fibrinogène

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux N° 27 et 28.

Le dosage normal est de 2 à 4 g par la méthode utilisée.

22 malades ont été soumis aux perfusions de Dextrane et ont eu des dosages du fibrinogène avant et après ce traitement.

13 malades ont, en fin de traitement, un taux inférieur à leur taux initial. Parmi ceux-ci, 6 malades ont un taux qui a diminué de moitié. 8 malades ont un taux inférieur à 2 g.

Le nombre des sujets ayant un taux augmenté (3) ou identique (6) est plus faible.

8 sujets ont eu un dosage 1 mois après l'arrêt du traitement. Parmi eux, 6 sujets avaient une diminution de la fibrinémie post-thérapeutique, 4 gardent un taux diminué.

On note donc une tendance à la diminution du fibrinogène chez les sujets traités pendant une dizaine de jours par des perfusions de Dextrane. Cette diminution est parfois franche (passant au maximum de 5,7 et 4,7 g à 1 g).

TABLEAU N° 27

Fibrinogène sous Dextrane

Fibrinogène avant traitement	Fibrinogène après environ 12 jours de traitement	Fibrinogène 1 mois environ après arrêt du traitement
2,30	1,50	"
2,00	1,50	"
2,80	2,10	"
2,60	2,40	"
3,00	2,80	"
4,50	2,00	"
3,50	1,60	"
2,70	2,40	"
4,70	1,00	"
2,30	3,75	"
1,50	2,00	"
1,20	2,20	"
2,80	2,30	"
1,50	1,30	"
5,70	1,00	3,60
3,00	1,90	1,40
2,20	1,40	1,30
2,80	2,10	2,10
3,10	1,50	1,10
3,50	1,70	3,60
3,75	3,80	3,60
2,40	2,75	4,10

TABLEAU N° 28

Fibrinogène sous sérum physiologique

Fibrinogène avant traitement	Fibrinogène après environ 12 jours de traitement	Fibrinogène 1 mois environ après arrêt du traitement
5,40	4,50	"
3,00	2,30	"
3,80	3,00	"
2,50	1,10	"
2,90	2,70	"
3,30	3,10	"
3,90	5,90	"
1,80	3,00	"
2,80	3,60	"
3,50	4,40	"
4,80	4,50	5,30
3,70	3,50	2,30

Si l'on se reporte aux sujets témoins, les résultats sont très variables, puisque sur 12 sujets 4 ont un taux augmenté, 4 un taux identique et 4 un taux diminué. L'un des sujets a un taux qui passe de 2,5 g à 1,1 g.

La diminution observée chez les sujets traités par les Dextranes apparaît moins nette si l'on se reporte aux sujets témoins, d'autant qu'elle n'est pas constante. Il semble que chez certains sujets ces perfusions entraînent une diminution nette du fibrinogène, car celle-ci est importante et persiste dans 4 cas sur 6. Le nombre des observations est cependant trop petit pour pouvoir affirmer ces effets.

Etude du facteur stabilisant de la fibrine

Les perfusions de Dextrane n'ont eu aucune incidence sur le facteur stabilisant de la fibrine.

Nous avons remarqué que même lorsque ce facteur était légèrement diminué avant les perfusions, nous le retrouvions normal après.

Etude de la fibrinolyse

Elle a été étudiée par le temps de lyse qui consiste à observer la redissolution du caillot de sang total, celle-ci devant être nulle en 24 heures.

Nous n'avons pas observé de fibrinolyse. Tous les sujets perfusés avaient un temps de lyse normal.

o

EFFETS DES DEXTRANES IN VIVO SUR DIFFERENTS TESTS EXPLORANT LA FONCTION HEPATIQUE

Etude des transaminases

Les résultats obtenus sont reportés dans les tableaux N° 29 et 30.

Transaminases glutamiques pyruviques (S.G.P.T.)

Nous avons pratiqué le dosage chez 17 sujets après un traitement de 10 à 12 jours. Certains de ces sujets n'ont pas eu de dosageavant les perfusions, mais il est cependant utile de voir si leur taux est normal ou non à l'issue de ces perfusions.

Sur ces 17 sujets, 14 ont un taux normal à l'issue du traitement. 3 sujets ont un taux supérieur à 40. Pourtant, jamais ce taux n'atteint un chiffre comparable à ceux observés dans les lésions hépato-cellulaires, puisque le maximum noté est de 79 unités. Par ailleurs, sur ces 3 sujets, 2 avaient un taux déjà anormal avant les perfusions et l'un d'eux a un taux en fin de traitement inférieur à son taux initial.

Si l'on recherche les cas où est observée une augmentation, dans 6 cas celle-ci est constatée sur 13 sujets ayant eu des dosages avant et après perfusion. Mais l'on s'aperçoit que 5 sujets ont un taux inférieur à celui qu'ils avaient avant les perfusions; de plus, l'augmentation est souvent faible.

Il semble donc que ces variations, qui sont minimes, ne rendent pas compte d'une atteinte hépato-cellulaire, mais de simples variations physiologiques. Il faut reconnaître également que le nombre de cas examinés ne permet pas de juger formellement ; on peut penser cependant qu'ils donnent une approximation valable.

TABLEAU N° 29

Transaminases S.G.P.T. sous Dextrane

Transaminases S.G.P.T. avant traitement	Transaminases S.G.P.T. après environ 12 jours de traitement	Transaminases S.G.P.T. 1 mois environ après arrêt du traitement
68	34	"
11	11	"
70	68	"
25	23	"
23	11	"
14	23	"
68	79	"
11	45	"
11	23	"
11	31	"
23	11	23
34	23	35
23	25	34
"	35	"
"	34	"
"	31	"
"	35	"

TABLEAU N° 30

Transaminases S.G.O.T. sous Dextrane

Transaminases S.G.O.T. avant traitement	Transaminases S.G.O.T. après environ 12 jours de traitement	Transaminases S.G.O.T. 1 mois environ après arrêt du traitement
38	38	"
23	11	"
30	30	"
60	23	"
8	30	"
25	75	"
23	53	"
30	64	"
35	30	38
"	45	"
"	23	"
"	30	"
"	15	"
"	75	"
"	38	"

Transaminases glutamiques oxalo-acétiques (S.G.O.T.)

L'examen des transaminases glutamiques oxalo-acétiques, pratiqué dans le même temps, montre des variations identiques et semble rejoindre les résultats variables, mais dans l'ensemble peu perturbés, observés avec les transaminases S.G.P.T..

Etude des phosphatases

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux N° 31 et 32.

Les phosphatases alcalines

Il n'a pas été noté d'élévation des phosphatases alcalines à l'issue des perfusions, sauf dans 2 cas parmi les sujets examinés.

Dans 2 autres cas, alors que le taux était inférieur à 10 U.K. avant toute perfusion, le taux a diminué pour revenir à la normale.

Là encore, malgré le petit nombre d'observations, il semble que les perfusions de Dextrane soient sans action.

Les phosphatases acides

Observées dans le même temps, elles sont restées inchangées.

Etude de l'électrophorèse

Les électrophorèses ont été pratiquées vers le 10ème jour de traitement (Tableau N° 33).

La sérum albumine

Cette fraction d'origine surtout hépatique n'a été trouvée abaissée que dans 2 cas sur 17 examens

TABLEAU N° 31

Phosphatases alcalines sous Dextrane

Phosphatases alcalines avant traitement	Phosphatases alcalines après environ 12 jours de traitement	Phosphatases alcalines 1 mois environ après arrêt du traitement
8	8	"
12	9	"
18	7	"
4	6	"
5	6	"
5	7	"
5	12	"
5	7	"
4	8	"
4	6	"
8	15	"
10	10	11
7	8	7
5	7	10

TABLEAU N° 32

Phosphatases acides sous Dextrane

Phosphatases acides avant traitement	Phosphatases acides après environ 12 jours de traitement	Phosphatases acides 1 mois environ après arrêt du traitement
3,1	3,1	"
3,1	2,9	"
2,9	2	"
3	1,8	"
3,1	2,9	"
3,1	2	"
2,9	2	"
3	2	"
2,8	2,9	"
1,3	2,9	"
3,1	3,2	3
2,7	1,8	3,1
3,2	2,2	2,8

TABLEAU N° 33

Electrophorèse sous Dextrane

Albumine	Alpha 1 globul.	Alpha 2 globul.	Béta globul.	Gamma globul.	Protides totaux
39,5	3	4,5	7,5	7,5	62
38,5	3	3,5	6	10	61
45	3	9,5	3	6,5	67
27	4,5	5,5	6,5	11,5	55
44,5	3	4,5	6,5	7,5	62
42	3	5	6	8	62
50	3	6	8,5	18,5	86
38,5	3,5	8	8,5	6,5	61
34	4	5	7	10	60
45	3	3	6,5	9,5	67
40	3,5	7,5	9,5	13,5	80
42,5	5	8,5	8,5	16,5	74
45,5	4	5,5	6,5	7,5	69
49	2,5	3,5	6,5	7,5	66
42	3	4	5,5	8,5	64
43,5	4	5,5	7,5	11,5	70
51	3	3	5,5	10,5	73

pratiqués.

Cette chute est nette dans un cas : 27 g. Pourtant, il est difficile d'attribuer cette diminution aux Dextranes, étant donné qu'il s'agissait d'un sujet connaissant peu les eaux minérales.

Les globulines

Les alpha 1 globulines

On ne note pas de modification des alpha 1 globulines. Dans 1 cas seulement, celle-ci est diminuée à 2 %.

Les alpha 2 globulines

Elles sont diminuées pratiquement de façon constante, mais cette étude s'adressait à des sujets porteurs d'atteintes artérielles et cette diminution rend compte des facteurs inflammatoires observés chez ces malades.

Les béta globulines

Elles sont diminuées de façon nette et pratiquement constante. Si cette diminution permet d'éliminer une atteinte hépato-cellulaire, elle semble difficilement explicable chez les sujets que nous traitions qui ont habituellement une augmentation de cette fraction globulinique.

Les gamma globulines

Les variations se font plus vers une diminution que vers une augmentation, puisque dans 9 cas les taux sont inférieurs à 10 % alors que le reste des individus ont un taux sensiblement normal.

Etude de l'immunoélectrophorèse

Cette étude n'a pas révélé de dysglobulinémie.

Les seules anomalies observées étaient de type inflammatoire, ce qui ne fait que rappeler le terrain des sujets observés.

Les seules anomalies que nous avons notées étaient en effet :

- Une tendance à l'augmentation des IqG globulines (9 cas sur 14) et des IqA globulines (dans la même proportion : 9 cas).

- Les autres fractions étaient peu modifiées, bien que nous ayons noté dans 5 cas sur 14 une augmentation des alpha 2 globulines et en particulier de l'haptoglobuline.

- Chez aucun des sujets observés, il n'a été noté de fraction "lipid-Dextran" supplémentaire.

Etude des tests de floculation

Les tests de Kunkel, de Mac Lagan, de Hanger n'ont pas été perturbés au cours de ces perfusions.

Après ces différentes études, il semble que l'on puisse affirmer que les perfusions au long cours de Dextrane n'aient pas d'action néfaste sur la fonction hépato-cellulaire.

o

EFFETS DES DEXTRANES IN VIVO SUR DIFFERENTS TESTS

Différents autres tests ont été vérifiés au décours des perfusions. C'est ainsi que nous avons pu constater qu'aucune incidence ne survenait sur la numération formule sanguine, sur la vitesse de sédimentation, sur les électrolytes.

C O N C L U S I O N S

Dans ce travail, qui porte sur 30 sujets, nous avons étudié les effets des Dextranes de faible poids moléculaire sur les constituants lipidiques du sang. Nous avons également recherché une action sur la coagulation.

Nous avons soumis les sujets, atteints de troubles vasculaires périphériques, à une thérapeutique par les Dextranes. Les produits utilisés ont été :

- soit Dextrane à bas poids moléculaire (40.000),
- soit Dextrane à poids moléculaire plus élevé (75.000).

Chaque sujet recevait, pendant une période de 10 à 12 jours, 500 ml par perfusion intraveineuse.

Nous avons constaté un abaissement net des constituants lipidiques du sang. Cette chute est importante, de l'ordre de 50 % en moyenne au 10-12e jour de traitement. Elle est constante pour le cholestérol, les lipides totaux et les phospholipides. Les triglycérides semblent moins constamment abaissés. Cette diminution survit à l'arrêt de la thérapeutique puisque les dosages pratiqués après un mois de repos restent abaissés.

Nous avons également recherché d'éventuelles modifications de la coagulation. On sait que les Dextranes à haut poids moléculaire ont une action sur certains facteurs de la coagulation.

A l'issue des examens, nous avons constaté des modifications portant sur la consommation de prothrombine et sur le taux de fibrinogène. Mais en aucun cas, ces variations n'ont entraîné de troubles de la coagulation ; elles ont d'ailleurs été inconstantes et de faible amplitude dans la majorité des cas.

Nous avons également pratiqué d'autres tests visant à démontrer que cette chute spectaculaire des lipides sanguins n'entraînait pas de troubles associés. Les électrophorèses, les tests hépatiques, la vitesse de sédimentation, la numération formule sanguine n'ont pas été modifiés.

Il apparaît donc, au terme de notre travail, que les perfusions prolongées de Dextranes de faible poids moléculaire ont une action hypolipémiante certaine, que cette action peut être dissociée de l'effet anticoagulant et qu'elles n'entraînent pas d'autres troubles dans l'état de nos recherches.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

A. LEMAIRE

B I B L I O G R A P H I E

1 - BEAUMONT J.L., BEAUMONT B.- Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 1958, 3, 221.

2 - BERGENTZ S.E., EIKEN O., NILSSON I.M.- Effect of dextran of various molecular weight on coagulation in dogs.- Thromb. Diath. Haemorrh. 1961, 6, 15.

3 - BERGENTZ S.E., GELIN L.E., RUDENSTAM C.M., ZEDERFELDT B.- Indications for the use of low molecular weight dextran in surgery.- Acta Chir. Scand. 1961, 122, 343.

4 - BERNSTEIN E.F., EVANS R.L., BLUM J.A., AVANT R.F.- Further experimental and early clinical observations concerning the protective action of L.M.W.D. upon intravenous hypaque toxicity.- Radiology, 1961, 76, 260.

5 - BLOMBACK B., GARDELL S., LODSTROM B., ZETTERQUIST E.- Blood coagulation and haemorragie after surgical trauma and infusion of various dextran fractions.- Nord Med., 1963, 69, 155.

6 - DU CAILAR J., PALEIRAC G., ROQUEFEUIL C.- Influence du Dextran à bas poids moléculaire (environ 40.000) sur les mécanismes de l'hémostase.- Ann. Anesth. Fr., 1965, 6, 57.

7 - CARBONE J.V., FURTH F.W., SCOTT E., CROSLEY W.H.- An haemostatic defect associated with Dextran infusion.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1954, 81, 101.

8 - CLIN COMAR Lab.- Dextran.

9 - EGIC Lab.- Rhéomacrodex.

10 - EIKEN O.- Thrombotic occlusion of experimental grafts as a function of the regional blood flow.- Acta Chir. Scand., 1961, 121, 410.

11 - ERNST C.B., FRY W.J., KRAFT R.O., DE WEESE M.S.- The role of low molecular weight dextran in the management of venous thrombosis.- Surg. Gynec. Obstet., Déc. 1964, 119, 1243.

12 - FISCHER M., WINNER H.- Activation of the fibrinolytic system by low molecular weight Dextran.- Xth Congr. Int. Soc. Blood Transf. Stockholm, 1964.

13 - FOLSE R., COPE J.G.- A comparison of the peripheral and central hemodynamic effects of regular and low molecular weight Dextran in patients with ischemic limbs.- Surgery, 1965, 58, 779.

14 - GELIN L.E., KORSAN-BENGTSEN K., YGGE J., ZEDERFELDT B.- Influence of low viscous dextran on the hemostatic mechanism.- Acta Chir. Scand., 1961, 122, 324.

15 - GRONWALL A., INGELMAN B.- Dextran as a substitute for plasma.- Nature, 1945, 13, 45.

16 - HOUSSET E., ETIENNE J.P., COTTET J.- Sur l'effet hypolipémiant in vivo du dextran : note préliminaire.- Ann. Biol. Clin., 1966, 24, 971.

17 - HOWARD J.M., TENG C.T., LOEFFLER R.K.- Studies of dextrans of various molecular sizes.- Ann. Surg., 1966, 143, 369.

18 - HUGUENARD P.- Etude clinique du dextran de bas poids moléculaire.- Rhéoslug, Rhéomacrodex.-

Ann. Anesth. Fr., 1964, 5, 767.

19 - HYMES A.C., NAUMOFF N., THAL A.P.- A comparison between mannitol solutions and low molecular weight dextran as a perfusate in extracorporeal circulation.- Surgery, 1966, 59, 3.

20 - IACOBAEUS U.- Studies on the effect of Dextran on the coagulation of blood.- Acta Med. Scand., 1967, Suppl. 122.

21 - INGELMAN B.- Investigations on the Dextran and its applications as a plasma substitute.- Acta Soc. Med. Upsal, 1949, 54, 107.

22 - KELER BACOKA M., PUCAR Z., BENAC A.- Programme of the fourth International Congress on clinical Chimistry, Edinburgh, 1960, 1.

23 - KROLL J.- Studies on the effect of low molecular weight dextran upon molecular weight.- Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1965, 17, 51.

24 - KROLL J., DYBKAER R.- In vitro : precipitation in plasma by low molecular weight Dextran.- Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1964, 1, 31.

25 - LANGDELL R.D., ADELSON E., FURTH F.W., CROSBY W.H.- Dextran and prolonged bleeding time.- J. Amer. Med. Ass., 1958, 166, 346.

26 - LARCAN A., STREIFF F., PETERS A., ALEXANDRE P.- Etude in vitro de l'action du Dextran de poids moléculaire bas sur l'hémostase.- Hémostase, 1965, 5, 263.

27 - LEPERT F.- Contribution à l'étude de l'hémostase chez des opérés, perfusés avec un soluté de Dextrane de faible poids moléculaire.- Thèse, Toulouse, 1965.

28 - LEPLEY D., WEISFELDT M., STEPHEN CLOSE A., SCHMIDT R., BOWLER J., KORY R.C., ELLISSON

E.H.- Effect of low molecular weight dextran on hemorrhagic shock.- Surgery, 1963, 54, 93.

29 - NASTORG G.- Essai de traitement des artérites des membres inférieurs par des perfusions de Dextran de faible poids moléculaire.- Thèse, Paris, 1965.

30 - NILLSSON I.M., EIKEN O.- Further studies on the effect of dextran of various molecular weight on the coagulation mechanism.- Thromb. Diath. Haemorrh., 1964, 11, 38.

31 - RAYNAUD R., BROTHIER M., RAYNAUD Ph.- Remarques sur les artérites oblitérantes des membres inférieurs et leur traitement.- Actual. Cardiol. Angeiol. Int., 1965, 2, 83.

32 - RICKETTS C.R.- Interaction of dextran and fibrinogen.- Nature, 1952, 169, 970.

33 - PUCAR Z., KELER BACOKA M.- Effets du Dextran de bas poids moléculaire sur les lipides du sang humain.- Science, 1961, 134, 1369.

34 - ROE E., WALLS J.- Microcirculation sanguine et emploi du Dextran.- Anesthest., 1963, 24, 828.

35 - SWANK R.L., ESCOBAR A.- Effects of Dextran injections on blood viscosity in dogs.- J. Appl. Physiol., 1957, 10, 45.

36 - THORSEN G., HINT H.- Agrégation, sédimentation et pseudo-agglutination intra-vasculaire des hématies.- Acta Chir. Scand., 1964, 154, 51.